



Asma Brônquica

Asma e Tabagismo - Algumas Considerações

A poluição pela fumaça do cigarro aumenta a frequência e gravidade de episódios de asma tanto em crianças como em adultos. A fumaça do cigarro contém milhares de substâncias que interferem na função celular e exacerbam a hiper-responsividade brônquica. A maioria dos estudos que investiga a inflamação na asma está centrada em não-fumantes, no entanto, acredita-se que a fumaça de cigarro possa modificar a inflamação brônquica associada à doença (1,2). Evidências epidemiológicas (2) demonstram que o hábito de fumar acelera o declínio da função pulmonar em pacientes com asma, embora os mecanismos de como isto ocorra não sejam ainda bem conhecidos.

A Organização Mundial de Saúde estima que existam 1,25 bilhão de fumantes no mundo, sendo que 2/3 em países em desenvolvimento. Em países desenvolvidos um em cada quatro adultos fuma cigarros. A prevalência no sexo masculino nos EUA e no Reino Unido é de 26 e 27% respectivamente, sendo de 21 e 25% para o sexo feminino (3-5).

No Brasil existem poucas informações estatísticas quanto à relação do hábito de fumar e a asma. Nos EUA e no Reino Unido o tabagismo entre os pacientes com asma oscila entre 17-35% (6-12). Acredita-se que nos países em desenvolvimento pelo menos 50% dos asmáticos fumam.

Existem diferentes fenótipos relacionados ao início do hábito tabágico. Raheison *et al.* (13) observaram que a asma que se iniciou antes do início do hábito de fumar cigarros estava associada a atopia, enquanto aquela que se iniciava quando o indivíduo já se tornara um fumante estava associada a valores mais baixos do volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁).

Tanto a morbidade como a mortalidade estão aumentadas em pacientes com asma e que fumam quando comparadas com os não-fumantes. Pacientes fumantes com asma apresentam mais sintomas (10,11) e utilizam mais medicação de resgate (14).

O ato de fumar por si só pode determinar broncoconstrição aguda, embora a fumaça de cigarro não atue como um irritante agudo em todos os pacientes (15), somente nos suscetíveis.

Atendimentos em serviços de emergência em decorrência de exacerbação da asma ocorrem com maior frequência em grandes fumantes e após dias de maior poluição ambiental com altos níveis de ozônio (16).

O sinergismo entre o hábito de fumar cigarros e a asma acelera o declínio da função pulmonar, maior do que cada item isoladamente. O Copenhagen City Heart Study analisou longitudinalmente a medida do VEF₁ por um período de 15 anos e encontrou que a média da queda do VEF₁ era maior em pacientes com asma que fumavam do que em não-fumantes (2). A média anual de declínio do VEF₁ em pacientes masculinos com asma, com idades 40-59 anos, era de 33 ml em não-fumantes e 58 ml em fumantes (n = 150; p < 0,001) (2). A presença de hipersecreção crônica de muco e tabagismo estava associada a maior declínio do VEF₁ (2).

Apostol *et al.* avaliaram 4.000 adultos entre 18-30 anos por um período de 10 anos através de espirometria seriada. Encontraram queda do VEF₁ de 8,5% naqueles sem asma que nunca fumaram (n = 2.393), 10,1% em não-fumantes com asma (n = 437) e 11,1% em fumantes sem asma (n = 514). A combinação de asma e tabagismo > 15 cigarros.dia⁻¹ (n = 101) apresentava sinergismo, resultando em queda do VEF₁ de 17,8% nos 10 anos analisados (12).

As alterações nas vias aéreas decorrentes da fumaça de cigarro ocorrem por toxicidade direta ao epitélio brônquico, ação oxidativa, aumento da permeabilidade epitelial e recrutamento de células inflamatórias (17).

Na asma leve, a contagem de eosinófilos no escarro induzido está reduzida no fumante quando comparada ao não-fumante, sem que haja uma explicação definitiva (18). Especula-se que esta redução seja decorrente do óxido nítrico exógeno na fumaça do cigarro que aumentaria a apoptose de eosinófilos ativados (19,20). No sangue periférico a contagem de eosinófilos também é baixa em fumantes com asma quando comparada com pacientes que nunca fumaram (21).

Chalmers *et al.* evidenciaram em associação à inflamação eosinofílica observada em pacientes com asma, um aumento na contagem de neutrófilos no escarro induzido de pacientes com asma e que fumam (22). Neutrofilia no escarro induzido é encontrada tanto em fumantes com asma como em não-asmáticos, entretanto, o número absoluto de neutrófilos é maior nos pacientes com asma (22).

Os níveis de IL-8 no escarro induzido estão aumentados em pacientes com asma que fumam. Existe correlação positiva entre as concentrações de IL-8 com a contagem de neutrófilos no escarro e com a história tabágica em maços/anos. Por outro lado, correlação negativa ocorre com o VEF₁ em percentual do valor teórico (22). Estes dados, indiretamente, demonstram evidências para uma associação entre o hábito de fumar, inflamação brônquica e redução da função pulmonar em asmáticos que fumam.

O remodelamento brônquico é mais intenso nos asmáticos que fumam. A rede longitudinal de fibras elásticas das vias aéreas, obtidas de pacientes com asma que morreram por outras causas, está aumentada em fumantes quando comparada a não-fumantes (23). Um aumento na área de fibras elásticas da submucosa seria capaz de alterar as propriedades mecânicas da parede brônquica.

O uso de tomografia computadorizada com cortes finos de alta resolução para a análise estrutural anatômica pulmonar revela a presença de enfisema em grandes fumantes com asma associada (24).

Embora não haja consenso (25), vários estudos têm apontado uma ação limitada dos corticóides por inalação em pacientes com asma e que fumam (26-29). Também a atuação do corticóide no tratamento oral de curta duração está alterada na asma crônica em fumantes (29). Estes dados sugerem que os fumantes com asma possam ser resistentes aos efeitos benéficos da terapia antiinflamatória com corticóides. Existem fatores relacionados que podem influenciar nesta resposta e que necessitam melhor avaliação tais como: início da doença e estágio de gravidade, duração e doses do tratamento com corticóide por inalação, história tabágica do paciente, intensidade tabágica em maços/anos etc.

Vários mecanismos já descritos tentam explicar a resistência aos corticóides em fumantes com asma:

- Farmacocinética dos corticóides – O aumento da permeabilidade da mucosa das vias aéreas em fumantes, determina o aumento do *clearance* dos corticóides. Por outro lado, o aumento crônico das secreções brônquicas em asmáticos recobrando as mucosas (2), pode impedir a absorção do corticóide tópico;

- Interações entre corticóide e receptor β_2 -adrenérgico (β_2 AR) – O fumo determina a *downregulation* da função do β_2 AR. O tabagismo reduz a densidade de β_2 AR nos linfócitos, reduz a ligação dos corticóides aos receptores β_2 -adrenérgicos e impede a formação de AMPc (30);
- Fenótipos de células inflamatórias – A fumaça do cigarro altera o número e a função de células inflamatórias na mucosa brônquica. A reduzida quantidade de eosinófilos no escarro induzido de pacientes com asma e que fumam, decorre da maior apoptose de eosinófilos ativados, pela ação do NO contido na fumaça do cigarro, o que pode explicar a resposta limitada dos corticóides nestes pacientes (30,31). Já a análise de cortes de vias aéreas mais periféricas evidencia um aumento do número de eosinófilos infiltrando a submucosa, quando comparado a não-fumantes (31). Ocorre, entretanto, o aumento do número de neutrófilos, que são células habitualmente pouco responsivas ao tratamento com corticóides. Os fumantes com função pulmonar preservada têm aumento do número de linfócitos T CD8+ no lavado broncoalveolar, que se correlaciona positivamente com o número de maços/anos fumados (32);
- Níveis de mediadores e citocinas – A exposição à fumaça de cigarro *in vitro* e *in vivo* aumenta a produção de IL-4, IL-8, TNF-a e reduz a produção de IL-10 (33-35). A combinação de IL-2 e IL-4, quando adicionada aos linfócitos T *in vitro*, determina fraca resposta aos corticóides (36). O NO está presente em alta concentração na fumaça do cigarro e, *in vitro*, reduz a afinidade de ligação GR-ligante (37). Fumantes com asma apresentam aumento do estresse nitrosativo que limita as ações dos corticóides;
- Receptor de corticóide (GRs) – No fumante ocorre redução da expressão do GR- α com o aumento da expressão do GR- β . O GR- β apresenta localização predominantemente nuclear e sua maior expressão limita a resposta aos corticóides, estando relacionado diretamente à resistência à droga (39);
- Ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios – Existem múltiplos constituintes na fumaça do cigarro, como o lipossacarídeo bacteriano, que podem ativar os fatores de transcrição como: NF- κ B (*nuclear factor* κ B), AP-1 (*activator protein-1*), STAT (*signal transduction-activated factor*). Os fatores de transcrição pró-inflamatórios exercem sua atividade via acetilação da histona que permite a tradução de genes inflamatórios, como por exemplo, o GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*) que intensifica o recrutamento de células inflamatórias. NF- κ B e corticóides têm um antagonismo recíproco. O NF- κ B tem sido associado à não responsividade dos corticóides na doença de Crohn (39) e é possível que exista um mecanismo similar em pacientes com asma que fumam;
- Sistema de sinalização celular pelo corticóide – Os corticóides requerem a atividade das HDACs (histonas desacetilases) para a máxima supressão da indução de citocinas (40). O efeito combinado da asma e da fumaça do cigarro nas HDACs resulta em uma marcante redução na expressão e atividade destas enzimas, comparável àquela vista em pacientes com DPOC cuja resposta aos corticóides é limitada (41). Os fumantes apresentam reduzida atividade da HDAC2 nos macrófagos alveolares, o que determina aumento da gene expressão inflamatória e reduzida sensibilidade aos corticóides (42). Citocinas inflamatórias acarretam resistência aos corticóides *in vitro*, através da ativação da p38 *mitogen-activated protein kinase*, a qual fosforila o receptor de corticóide e reduz a afinidade para o seu ligante e translocação nuclear (43).

Informações Médicas
Home

[Anterior << Asma no Idoso](#)

[Próximo >>Aspergilose Broncopulmonar Alérgica](#)

Bibliografia:

1. Curtin GM, Hanausek M, Walaszek Z, Mosberg AT, Slaga TJ. Short-term in vitro and in vivo analyses for assessing the tumor-promoting potentials of cigarette smoke condensates. *Toxicol Sci* 2004;81:14-25.
2. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-years follow-up study of ventilation function in adults with asthma. *New Engl J Med* 1998;339:1194-200.
3. Centers for Disease Control and Prevention. State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly*

Rep 2004;52:1277-80.

4. UK Government. Living in Britain: results from the 2002 General Household Survey, Office for National Statistics. www.statistics.gov.uk/lib2002. Date last updated: April 20 2004.
5. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/health_priority/en/index.html.
6. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257-64.
7. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000;15:470-77.
8. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999;115:691-6.
9. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;123:1472-9.
10. Turner M, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.
11. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999;54:296-300.
12. Apostol G, Jacobs D, Tsai A, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:166-72.
13. Raheison C, Baldi I, Tunon De Lara J, Taytard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:84-92.
14. Gallefoss F, Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003;49:91-7.
15. Higenbottam T, Feyerabend C, Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br J Dis Chest* 1980;74:279-84.
16. Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotoli G, Thurston G, Reibman J. Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York City. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1773-9.
17. Rahman I, McNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:348-50.
18. Chalmers G, MacLeod K, Thomson L, Little S, McSharry C, Thomson N. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-22.
19. Zhang X, Moilanen E, Lahti A, et al. Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:93-101.
20. Assreuy J, Cunha F, Liew F, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1993;108:833-37.
21. Sunyer J, Springer G, Jamieson B, et al. Effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1500-55.
22. Chalmers GW, Mcleod KJ, Thomson L et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-22.
23. Carroll N, Perry S, Karkhanis A, et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:244-8.
24. Lynch D, Newell J, Tschomper B, Cink T, Newman L, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829-33.

25. Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000;15:19-24.
26. Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV 1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993;6:868-76.
27. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-29.
28. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
29. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
30. Laustiola K, Lassilia R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation* 1988;78:1234-40.
31. Lams B, Sousa A, Rees P, et al. Immunopathology of the small-airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1518-23.
32. Costabel U, Bross K, Reuter C, et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986;90:39-44.
33. Byron K, Varigos G, Wootton A. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1994;95:333-6.
34. Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin-8 and tumour necrosis factor- in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.
35. Chung A, Dai J, Changshi X, Wright J. Tumour necrosis factor- is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:849-54.
36. Kam J, Szeffler S, Surs W, Sher E, Leung D. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993;151:3460-6.
37. Galigniana MD, Piwien-Pilipuk G, Assreuy J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1999;55:317-23.
38. Leung D, Bloom J. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:3-22.
39. Bantel H, Schmitz M, Raible A et al. Critical role of NF-kB and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness. *FASEB J* 2002;16:1832-4.
40. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:392-6.
41. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung disease. *Eur Respir J* 2005;25:552-63.
42. Ito K, Lim S, Caramori G et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15:1110-2.
43. Irusen E, Matthews J, Takahshi A et al. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:649-57.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Asma no Idoso](#)

[Próximo >> Aspergilose Broncopulmonar Alérgica](#)